Aus der Frauenklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Berlin-Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VON ABORTEN, TOTGEBURTEN, FRÜHGEBURTEN UND MISSBILDUNGEN BEI POSITIVEN UND NEGATIVEN SEROREAKTIONEN AUF TOXOPLASMOSE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lothar Buchholtz
aus Berlin

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546511_0020

Aus der Frauenklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
(Städt. Frauenklinik Berlin-Charlottenburg)

Direktor: Professor Dr.med. Herbert L a x

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER
DIE HÄUFIGKEIT VON ABORTEN, TOTGEBURTEN, FRÜHGEBURTEN UND MISSBILDUNGEN BEI POSITIVEN UND NEGATIVEN SEROREAKTIONEN AUF TOXOPLASMOSE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lothar Buchholtz
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Hartmut H o f f b a u e r

Korreferent: Professor Dr.med.Dr.rer.nat Günter F u c h s

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 26. Juni 1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
Morphologie und Infektionsweg des Toxoplasma gondii	1
Die verschiedenen Erscheinungsbilder der Toxoplasmose	2
Die Toxoplasmose in geburtshilflicher Sicht	4
Die verschiedenen Nachweisverfahren der Toxoplasmose	5
Die Problematik in der Bewertung der Sero-Reaktionen	7
II. Eigene Untersuchungen	9
Auswertung der Sero-Reaktionen von 573 Frauen aus der Schwangerenfürsorge und 234 Frauen mit Spontanaborten	10
Kasuistik: Mütter mit mißgebildeten Kindern,	16
Frauen mit histologischem Parasitennachweis	18
III. Diskussion	22
Die Toxoplasmose als Ursache von Totgeburten, Frühgeburten, Mißbildungen und Aborten;	22
die Bedeutung der chronischen und der akuten Toxoplasmeninfektion für den Ausgang der Schwangerschaft	24
IV. Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	29

I. Einleitung

1. Morphologie und Infektionsweg des Toxoplasma gondii

Die Toxoplasmose ist heute trotz umfangreicher Forschungen noch immer voller ungelöster Probleme. Hinsichtlich Infektionsweg, Krankheitsbild, Diagnose, Therapie und Prognose bestehen sehr viele Unklarheiten. Es soll zunächst die Klinik der Toxoplasmose, insbesondere soweit sie den Geburtshelfer interessiert, besprochen werden. Dabei wird versucht, die wesentlichen Probleme aufzuzeigen und zu diskutieren.

Der Erreger der Toxoplasmose, das Toxoplasma 'Gondii' - benannt nach dem afrikanischen Nagetier Gundi, bei dem es von NICOLLE und MANCEAUX 1908 zuerst beobachtet wurde (28) - ist ein etwa 4-7 mal 4 µ langes sichel- bis ovalförmiges Protozoon. Es kommt in zwei verschiedenen Formen vor: als Trophozoite und als Zyste. Vereinzelt wird noch der Begriff Pseudozyste gebraucht, den PIEKARSKI aber ablehnt, da er zu Mißverständnissen führen kann (28).

Die Trophozoite ist in der akuten intrazellulären Vermehrungsphase anzutreffen. Sie hat die bekannte sichelförmige Gestalt und läßt sich besonders gut im infizierten Mäuseaszites erkennen. Eingehende elektronenmikroskopische Untersuchungen von PIEKARSKI (28) und LUDVIK (24) haben die Feinstruktur aufgeklärt. Einzelheiten sind in den Büchern: Morphology of Toxoplasma in Electronmicroscope von J. LUDVIK (24) und bei PIEKARSKI und WERNER: Zur Morphologie des Erregers der Toxoplasmose (28) nachzulesen. Freie Trophozoiten sind beim Menschen bisher nur im Liquor von Säuglingen, Erwachsenen und im Fruchtwasser (3) nachgewiesen. Diese seien aber nicht vermehrungsfähig (28). Die Vermehrung erfolgt nur intrazellulär, wobei eine Begrenzungsmembran von der Wirtszelle gebildet wird.
Täuschungsmöglichkeiten ergeben sich nach ESZBACH und RÖSE zwischen Trophozoiten und Zelltrümmern (3).

Nach PIEKARKI (28), WERNER (37,40) u.a. ändern die Toxoplasmen unter der Wirkung von Antikörpern ihre Gestalt. Sie bilden bevorzugt Zysten, die sich in Gehirn, Herzmuskel, Zwerchfell, Darm und Extremitätenmuskulatur, ja in jedem Organ finden lassen. Die Größe der Zysten beträgt etwa 150-300 /u. Eine einzelne Zyste enthält bis zu 14000 virulente Toxoplasmen (3).

Die Zyste besteht aus einer Zystenmembran, die zum Unterschied von der Trophozoitenmembran vom Parasiten selbst gebildet wird. Die genaue Struktur ist noch nicht bekannt.

Die Infektion des Menschen mit Toxoplasmen erfolgt nach Untersuchungen von PIEKARSKI (27), BOCH, BURI (1), KUNERT und WERNER (19) auf oralem Wege, durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion. Die verschiedentlich geäußerte Ansicht, alle oder zumindest die seropositiven Haustiere seien Infektionsüberträger, kann nach übereinstimmenden veterinärhygienischen Untersuchungen von BOCH und BURI (1) in dieser Form nicht mehr aufrecht erhalten werden. Allerdings rät PIEKARSKI Schwangeren zur Vorsicht im Umgang mit kranken Haustieren, da es bekannt ist, daß staupekranke Hunde die Toxoplasmose übertragen können. Er weist weiterhin auf die Bedeutung des Genusses von rohem Fleisch, insbesondere von Tatar-Beaf-Steak, und rohen Eiern für die Übertragung der Toxoplamen hin. An Hand eigener Untersuchungen konnte PIEKARSKI (27) bei Ratten, die er mit Schabefleisch fütterte, in den Exkrementen Toxoplasmen nachweisen. WERNER und KUNERT (19) konnten aus 5 Minuten lang gekochten Hühnereiern infektionstüchtige Toxoplasmen züchten.

2. Die verschiedenen Erscheinungsbilder der Toxoplasmose

Der klinische Verlauf der Toxoplasmoseerkrankung bietet ein sehr buntes und zum Teil auch unübersichtliches Bild. Nach Darstellungen von THALHAMMER (33), KABELITZ (10,11), ESZBACH,

RÖSE (3) und anderen muß man annehmen, daß die Toxoplasmen praktisch in jedem Organ des Menschen Schäden setzen können. Hier soll nur kurz über die wichtigsten, vor allem den Geburtshelfer interessierenden Fragen gesprochen werden.

Man unterscheidet allgemein eine akute, eine chronische und eine latente Toxoplasmose. KABELITZ hat in dem Aufsatz: Klinik der erworbenen Toxoplasmose in: KIRCHHOFF und KRÄUBIG: Toxoplasmose (11) eine Übersicht über die wichtigsten Symptome und Befunde gegeben, die am übersichtlichsten erscheinen. Nach seiner Meinung stehen bei der akuten Erkrankung eine Lymphadenitis, sowohl regional (cervico-nuchal), als auch generalisiert, ferner Encephalomyelitiden, Meningitiden, Hepato-Splenomegalien, Exantheme und vor allem Schwangerschaftsstörungen, über die noch später ausführlich gesprochen wird, im Vordergrund. Seltener sind interstitielle Pneumonien, Myokarditiden und Chorioretinitiden. Dieses recht polymorphe Bild entsteht nach Ansicht THALHAMMERs (32) u.a. über eine generalisierte Parasitämie. Obwohl die Histologie für die Toxoplasmose charakteristisch ist, haben sich spezifische Veränderungen bisher nicht finden lassen. Von PIRINGER-KUCHINKA wurde die Lymphadenitis toxoplasmotica eingehend beschrieben (3). Sie fanden kleinherdige Proliferationen von epitheloiden Retikulumzellen. Allerdings hatten sie mitunter Schwierigkeiten, das Bild gegen eine Lymphogranulomatose abzugrenzen.

Besonders bei der kindlichen Toxoplasmose sieht man häufig menigoencephalitische Veränderungen. Das pathologisch anatomische Substrat sind nach ESZBACH (3) Nekrosen der Hirnrinde mit Verkalkungen, wobei aber die Verkalkungen nicht ausschließlich charakeristisch für Toxoplasmose sind. Weiter ist ein Hydrocephalus internus, der über eine Ependymitis granularis mit nachfolgenden Verklebungen zustande kommt, häufiger gesehen worden. Verschiedentlich wurden auch Höhlenbildungen als Folge von Verflüssigungen der Gehirnmasse durch eine gefäßbedingte Ischämie beobachtet. Dieses Bild führt meist in kurzer Zeit zum Tode. Als ausgesprochene Seltenheiten

sind sogenannte interstitielle Pneumonien und Myokarditiden anzusehen. KABELITZ beschreibt einen Fall, der bei einer entsprechenden Serologie mit hohem SF-Titer und hoher KBR das klinische Bild einer Pneumonie bot, die sich dann aber bei der Autopsie als tuberkulös herausstellte (3).

3. Die Toxoplasmose in geburtshilflicher Sicht

Bei der chronischen Toxoplasmose liegt ein ähnlich breites Spektrum an Befunden und Lokalveränderungen vor, zusätzlich aber die Zeichen einer chronischen Entzündung (11). Die häufigste Form der Toxoplasmose ist nach neueren Vorstellungen (22) die latente. Sie zeigt sich nur durch entsprechende serologische Befunde bei fehlender klinischer Symptomatik an. Gerade über sie wird in der Geburtshilfe viel diskutiert, weil sie für die Auslösung von Fehl-, Früh-, Totgeburten und Mißbildungen eine entscheidende Bedeutung haben soll (WERNER (40), LANGER (22), THOMASCHECK (34), GENZ (4), HOFFBAUER (6) u.a.). Nach der älteren Auffassung SABINs (30) kann die Frucht nur durch eine während der Schwangerschaft frisch erworbene mütterliche Toxoplasmose gefährdet sein. Für spätere Schwangerschaften sei dagegen nichts zu befürchten. Dieser Ansicht sind auch THALHAMMER (33), HELLBRÜGGE (5) und KRÄUBIG (17), weil nach ihrer Ansicht das Gegenteil in der Weltliteratur nicht bewiesen ist.

LANGER und die Berliner Gruppe dagegen kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß diese Vorstellungen nicht unwidersprochen zutreffen. WERNER (37) konnte an Hand von Mäuseversuchen den Infektionsweg der Toxoplasmen vom Uterus auf die Frucht aufklären. Zwei Wege scheinen möglich zu sein. Der erste erfolgt hämatogen und lymphogen im Rahmen einer Parasitämie, der zweite über Zysten, die sich im Endometrium befinden und durch die tryptische Aktivität des Trophoblasten angedaut werden, worauf die infektionstüchtigen Toxoplasmen frei werden und auf den Trophoblasten übergehen können. Sie sollen in den Trophoblastenzellen zunächst als Kommensalen ruhen und erst nach Ausbildung eines

embryonalen Kreislaufs ihre schädigende Wirkung entfalten. Es müßte schon auf den Embryo ein Übergang der Toxoplasmem stattfinden können, so daß je nach der Virulenz der Erreger Aborte oder Mißbildungen resultieren können. Eine embryonale Schädigung wäre auch wiederholt möglich. Die Toxoplasmose wäre damit auch eine der Ursachen von habituellen Aborten.

Es ist auch denkbar, daß ohne Übergang von Toxoplasmen auf die Frucht eine Gefährdung der Schwangerschaft eintreten könnte. Die Zysten würden über örtliche Nekrosen eine Störung der Placentation bewirken und einen Abort auslösen. Man spricht von einer Endometritis toxoplamotica. Die Gruppe um THALHAMMER hat immer wieder darauf hingewiesen, daß diese neuere Auffassung durch keinen einwandfreien kasuistischen Fall gesichert sei (18,26).

Hinsichtlich der Auslösung von Mißbildungen durch Toxoplasmen bestehen noch unterschiedliche Auffassungen. SCHMIDTKE und HOFFBAUER (6) haben im Fruchtwasser von Anencephali Toxoplasmen nachweisen können. LANGER gelang bei einem Frühgeborenen mit erheblicher Harnblasenektasie der Nachweis von Toxoplasmen aus dem Urin (22). Von seinen Gegnern wird indes behauptet, der Urin sei nachträglich infiziert worden, die anderen Fälle des Autors werden als nicht beweiskräftig angesehen. GENZ hat unter 74 Fällen mit konnataler Toxoplasmose mehrere Mißbildungen beschrieben (4). LAX kann sich eine Auslösung von Mißbildungen über eine Störung der Organogenese durch Toxineinwirkung vorstellen (23).

4. Die verschiedenen Nachweisverfahren der Toxoplasmose

Zum Nachweis einer Toxoplasmose dienen uns folgende Verfahren:

(23) 1) Die Histologie.
Die histologische Diagnose ist die klassische Diagnose schlechthin. Der Pathologe kann den histologischen Nachweis der Toxoplasmose führen,

indem er die Toxoplasmen als Pseudocysten innerhalb typischer Gewebsveränderungen vorfindet (3). Diese Diagnose wird in der Regel erst nach dem Tod der Kinder gestellt. Weiterhin spielt der histologische Nachweis eine Rolle aus dem exzidierten Lymphknoten. WERNER und Mitarbeiter haben spezielle Nachweisverfahren aus Gewebsschnitten angegeben (39).

2) Der Nachweis durch fluorescein-markierte Antikörper, die im Schnittpräparat bei Betrachtung im U.V.-Licht das Antigen grünlich fluorescieren lassen (7). HOFFBAUER, WERNER, STRUCK und VOSS haben mit dieser Methode Toxoplasmen im Menstrualblut nachgewiesen.

3) Der Tierversuch.
Toxoplasmenhaltiges Gewebe wird sicher toxoplasmosefreien Mäusen injiziert, vorwiegend intraperitonal. Es wird festgestellt, ob bei den Mäusen der vorher negative SABIN-FELDMAN-Test auf positive Werte umschlägt. Früher wurden die Tiere getötet und das Gehirn auf Toxoplasmen untersucht. Bei geringer Virulenz der Parasiten versucht man mehrere Passagen.

4) Die Sero-Teste auf Toxoplasmose:
1. der SABIN-FELDMAN-Test, 2. die KBR auf Toxoplasmose, 3. der Haut-Test nach FRENKEL,
4. der indirekte Hämagglutinations-Test.

Der von SABIN und FELDMAN angegebene Sero-Test beruht auf dem Prinzip, daß sich infektionstüchtige Toxoplasmen mit Methylenblau gut anfärben, daß sie diese Fähigkeit aber verlieren, wenn sie mit einem Serum zusammengebracht werden, das Toxoplasmaantikörper enthält. Dieser Test ist nach allgemeiner Auffassung für Toxoplasmose spezifisch.

Die Komplementbindungsreaktion reicht nicht an die Spezifität des SABIN-FELDMAN-Testes heran, ist aber für die Diagnose der Toxoplasmose eine wertvolle Ergänzung. Wegen der Verwendung unterschiedlicher Antigene kann man zu verschiedenen Resultaten kommen.

Der Haut-Test nach FRENKEL geht auf den Nachweis einer erworbenen Toxoplasmaallergie zurück. Diese entwickelt sich meist später als die serologisch erfaßbaren humoralen Reaktionen positiv werden. Er ist als spezifisch anzusehen und einer positiven MANTOUX-Probe vergleichbar.

Der vollständigkeit halber wird noch der Hämagglutinations-Test erwähnt (26). Erythrocyten werden mit Toxoplasmaantigen beladen, nachdem sie zuvor mit Tanninsäure behandelt wurden. Treffen diese nun mit dem homologen Antikörper zusammen, kommt es zu einer Agglutination. Der Test ist trotz seiner Einfachheit sehr spezifisch, besitzt aber nur eine untergeordnete Bedeutung.

5. Die Problematik in der Bewertung der Sero-Reaktionen

Die Bewertung der serologischen Reaktionen auf Toxoplasmose stößt auf zahlreiche Schwierigkeiten. Einmal weisen nach PIEKARSKI (26) 40-60 % aller Menschen Toxoplasmaantikörper auf, ohne im eigentlichen Sinne krank zu sein. Sie haben irgendwann einmal den Erreger aufgenommen und sind, ohne merkbar zu erkranken, gegen ihn immun geworden. Antikörper können auch passiv übertragen werden, ohne daß Toxoplasmen vorhanden sind. So übernimmt das Neugeborene im Blut der Mutter vorhandene Antikörper als sogenannte Leihtiter. Diese verschwinden bis zum 5.-7. Monat post partum. Danach noch vorhandene Antikörper lassen den Verdacht auf eine konnatale

Toxoplasmose gerechtfertigt erscheinen. Prinzipiell kann auch trotz im Körper vorhandener Toxoplasmen der Antikörpernachweis negativ ausfallen. Hier liegt die Infektion mit Toxoplasmen sehr weit zurück und der Organismus reagiert nicht mehr auf den Parasiten (26).

Nach Untersuchungen von LUNDE und JACOBS (in PIEKARSKI: Zur Deutung immunbiologischer Methoden bei der Toxoplasmose) ist der Antikörpertiter auch vom Virulenzgrad der Parasiten abhängig. Bei Toxoplasmen geringer Virulenz traten trotz hoher Inokulationsdosen nicht so hohe Antikörper auf wie bei hoch virulenten (STRASSMANN, 1964).

Nach diesen Ausführungen wird klar, daß man bei der Bewertung serologischer Ergebnisse zur Diagnose der Toxoplasmose sehr zurückhaltend sein muß. In der Tat sind auch immer wieder Toxoplasmoseerkrankungen ohne den Nachweis von Antikörpern beschrieben worden (THOMASCHECK (35), JUSTUS (9), HOFFBAUER (7), LAX (23). In vielen Fällen sind aber die von KABELITZ angegebenen Titerverlaufskurven wertvoll (siehe Abb.1). Danach soll nach der zweiten Woche post infectionem der SABIN-FELDMAN-Test verhältnismäßig schnell positiv werden, er fällt nach Monaten auf mittlere Titer um 1:1000 bis 1:256 ab und bleibt eventuell lebenslang positiv. Die KRB wird etwa vier Wochen nach der Infektion positiv und bleibt es angeblich höchstens ein Jahr lang. Der Haut-Test wird noch später als die eben genannten Teste positiv. Er zeigt eine eingetretene Sensibilisierung an.

Immer wieder wird auf die Bedeutung von Titerkontrollen hingewiesen, insbesondere von KRÄUBIG (15,17), THOMASCHECK (34) u.a. Die Titerhöhe allein gestattet keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Toxoplasmose. Titersprünge um zwei oder mehr Verdünnungsstufen haben dagegen nach KRÄUBIG (17) einigermaßen Beweiskraft, daß die Infektion erst kürzlich stattgefunden hat. Doch können Titersprünge auch über unspezifische sympathikotone Einflüsse oder allein durch Ableseungenauigkeiten bedingt sein. (THALHAMMER: Toxoplasmose bei Mensch und Tier.)

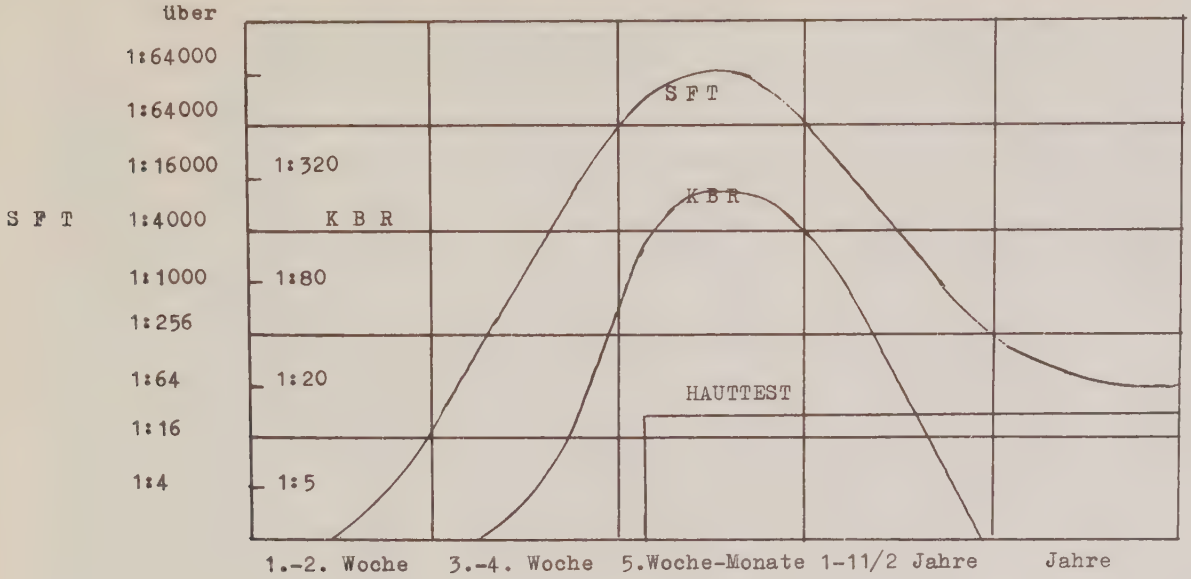
II. Eigene Untersuchungen

Es war das Ziel der Arbeit, herauszufinden, ob es bei positivem Ausfall der Sero-Reaktionen auf Toxoplasmose vermehrt zu Störungen im Ausgang der Schwangerschaft in Form von Aborten, Totgeburten, Frühgeburten oder Mißbildungen kommt.

Zu diesem Zweck wurde die Kartei der Schwangerenfürsorge der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg gesichtet. Unter den Karten von 6292 Schwangeren aus den Jahren 1965-68 wurden für unsere Untersuchungen die von 573 Frauen (9,14 %) ausgewählt, bei denen der SABIN-FELDMAN-Test und die KBR auf Toxoplasmose angestellt worden waren.
Die Teste wurden aus finanziellen und arbeitsmäßigen Gründen nur in begrenztem Maße durchgeführt. Es wurden nur solche Frauen serologisch untersucht, bei denen eine Gefährdung der Schwangerschaft durch Toxoplasmose möglich erschien. Dies wurde dann angenommen, wenn in der Anamnese gehäuft Fehlgeburten, Tot- und Frühgeburten und Mißbildungen vorgekommen waren oder wenn Tierkontakt nachzuweisen war. Ob diese Art der Auswahl optimal war, soll später diskutiert werden.

Es wurden außerdem die Krankengeschichten von 2395 Frauen durchgesehen, die wegen eines Abortes in unserer Klinik gelegen hatten. Unter ihnen wurden 234 (9,77 %) ausgewählt, bei denen nach unseren Erhebungen, insbesondere nach Äußerung eines Kinderwunsches, wie auch nach mehreren vorausgegangenen Aborten, angenommen werden konnte, daß mit großer Wahrscheinlichkeit ein ungewollter Abort vorlag.

Die Frauen der beiden Kollektive wurden in je drei Gruppen A, B und C unterteilt.
In der Gruppe A faßten wir die Frauen mit negativer KBR und negativem SABIN-FELDMAN-Test zusammen, in der Gruppe B die Frauen mit niedrig positiven Titern im SABIN-FELDMAN-Test bis einschließlich 1 : 1000 und negativer KBR, in der Gruppe C



AKUTER, UNKOMPLIZIERTER VERLAUF ÜBERGANG IN CHRONISCHE TOXOPLASMOSE

SCHEMA DER SERUMTITERKURVEN UND DER HAUTALLERGIEPROBE NACH KABELITZ

Abbildung 1

die mit höher positiven Titern im SFT und positiver KBR.

Nach den von KABELITZ (11) beschriebenen Titerkurven (siehe Abb.1) müßte in der Gruppe B die chronische Toxoplasmainfektion, in der Gruppe C dagegen die akute vorgelegen haben. Wie schon erwähnt, findet man bei der chronischen Toxoplasmainfektion positive SABIN-FELDMAN-Titer bis 1 : 1000 bei gleichzeitig negativer KBR.

Nach Abb.1 könnten diese Frauen auch eine frische Toxoplasmainfektion im Anfangsstadium haben, da sowohl im linken als auch im rechten Bereich des Kurvenbildes niedrig positive SABIN-FELDMAN-Titer bei negativer KBR vorkommen. Die Differentialdiagnose wäre dann durch Titerkontrollen im Verlauf von mehreren Wochen zu stellen; wobei ein Titeranstieg und ein Positivwerden der KBR für eine akute Infektion, gleichbleibende oder abfallende Titer dagegen für eine chronische Infektion sprechen würden. Nach PIEKARSKI (26) weist aber in der Regel eine Titerkonstellation von positiven Titern im SABIN-FELDMAN-Test bis 1 : 1000 und gleichzeitiger negativer KBR auf eine chronische Toxoplasmainfektion hin.

Im 1. Kollektiv mit 573 Frauen aus der Schwangerenberatung fanden wir folgende Verteilung der Gruppen A, B und C:
A = 207 Frauen, B = 215 Frauen, C = 151 Frauen.
Im 2. Kollektiv - 234 Frauen mit Spontanaborten - fanden wir folgende Verteilung: Gruppe A = 88 Frauen, Gruppe B = 103 und Gruppe C = 43 Frauen.
Die Verteilung der einzelnen Gruppen unterscheidet sich auffallend von einer Auswahl von Normalpersonen. Als solche haben wir eine Gruppe von 751 Blutspendern, die von WERNER (38) durchuntersucht wurden, angesehen. Es handelte sich hierbei um meist jüngere, gesunde Menschen, die insbesondere keine manifesten Krankheitserscheinungen einer Toxoplasmose aufwiesen. Sie waren, um als Blutspender gebraucht werden zu können, internistisch durchuntersucht worden.
Wie aus Abb.2 hervorgeht, ist die Häufigkeitsverteilung der Gruppen A, B und C bei den Blutspendern eine andere als bei den Schwangeren mit einer suspekten Anamnese und den Frauen

mit Aborten.
Es fällt auf, daß insbesondere der Prozentsatz der akut Infizierten, Gruppe C, bei unseren beiden Kollektiven wesentlich höher liegt als bei den Blutspendern. Demgegenüber sind die in Gruppe B enthaltenen chronisch Infizierten bei den Blutspendern zahlenmäßig stärker vertreten.
Die beiden letzteren Gruppen sind einander ähnlich. Es fällt auf, daß der Prozentsatz der nicht infizierten Personen, d.h. derjenigen, bei denen der SABIN-FELDMAN-Test und die KBR negativ waren, bei den beiden Gruppen der Schwangeren doppelt so hoch ist wie bei den Blutspendern. Dagegen ist unter den Personen mit positiven Sero-Reaktionen den Anteil der akut bzw. frisch Infizierten bei den Schwangeren fast 20 mal höher als bei den Blutspendern.

Abbildung 2

Vergleich der Prozentzahlen von 751 gesunden, serologisch auf Toxoplasmose untersuchten Blutspendern mit unseren beiden Kollektiven in Abhängigkeit von der Titerhöhe im SABIN-FELDMAN-Test und der KBR.
Es werden drei Gruppen A, B und C gebildet.
Weitere Einzelheiten siehe Text!

	751 Blutspender		573 Frauen aus der Schwangerenfürsorge		234 Frauen mit Spontanaborten	
Gruppe A	139	18,43%	207	36,13%	88	37,60%
Gruppe B	603	80,34%	215	37,52%	103	44,01%
Gruppe C	9	1,23%	151	26,35%	43	18,39%
N	751		573		234	

Wir besprechen zunächst die Ergebnisse der 573 Frauen aus der Schwangerenberatung, bei denen auf Grund bestimmter Verdachtsmomente in der Anamnese die Sero-Teste auf Toxoplasmose durchgeführt worden waren.

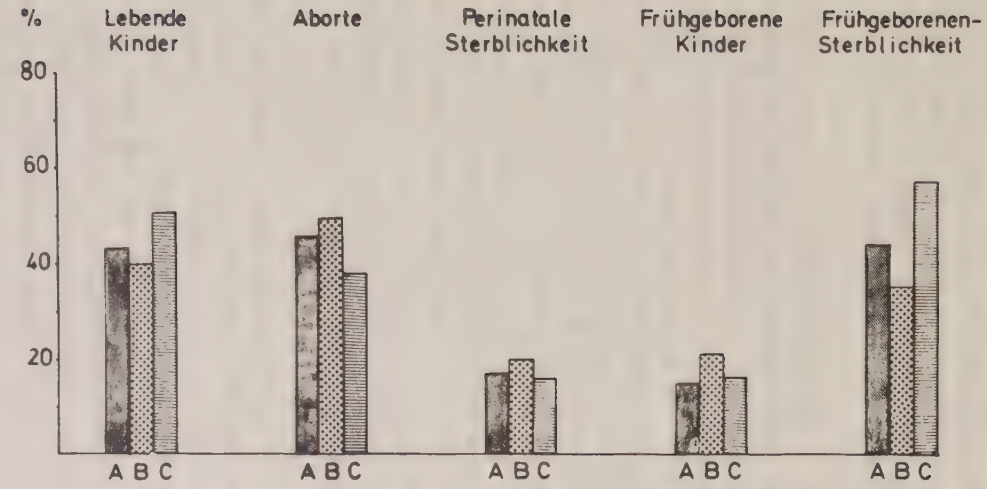


Abb. 3: Die Schwangerschaftsanamnesen der 573 serologisch auf Toxoplasmose untersuchten Frauen. Die prozentuale Verteilung der einzelnen Gruppen. Näheres: siehe Text und Tabelle I.

In Tabelle I und Abbildung 3 sind die uns bekannten anamnestischen Angaben über den Ausgang früherer Schwangerschaften zusammengestellt. Wie man sieht, sind in allen drei Gruppen A, B und C auffallend viel Schwangerschaften verloren gegangen. In der Gruppe A waren es 55,96 %, in der Gruppe B 60,32 und in der Gruppe C 48,42 %, bei denen die Schwangerschaft als Abort oder mit dem Tod des Kindes endete.

In der Gruppe A, in der die Frauen mit negativen Sero-Reaktionen enthalten sind, endeten 46,79 % aller Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt. Die Gesamtgeburtsrate lag mit 53,21 % relativ niedrig im Vergleich zu den anderen Gruppen. 6 Kinder kamen als Totgeburten zur Welt (5,17 %), 1 Kind verstarb kurz nach der Geburt. 5 Kinder mit Mißbildungen verstarben. 8 Kinder, die als Frühgeburten zur Welt kamen, überlebten die erste Woche post partum nicht. Die perinatale Mortalität - man versteht darunter den Tod des Kindes von der 28. Schwangerschaftswoche an bis zum 7. Tag post partum - lag in der Gruppe A bei 17,24 %; sie beträgt zur Zeit in der Bundesrepublik 2,7 %. Von den 96 am Leben gebliebenen Kindern kamen 10 als Frühgeburten zur Welt (10,87 %). Die Frühgeborenenmortalität, das ist das Verhältnis der verstorbenen Frühgeborenen zu sämtlichen Frühgeburten, betrug 44,45 %.

In der Gruppe B sind die Frauen mit positiven SABIN-FELDMAN-Titern bis 1 : 1000 und gleichzeitiger negativer KBR zusammengestellt. Man rechnet diese Gruppe zu den chronisch Toxoplasmoseinfizierten. Hier ist der Anteil der Frauen mit Störungen im Ausgang der Schwangerschaft, verglichen mit den anderen Gruppen, am höchsten. 158 von 315 Schwangerschaften (50,1 %) endeten mit einer Fehlgeburt. 12 Kinder kamen tot zur Welt (7,64 %). 5 verstarben in der ersten Woche nach der Geburt. 12 Frühgeborene starben ebenfalls in der ersten Woche. Die perinatale Mortalität ist mit 20,37 % höher als in den beiden anderen Gruppen. 125 Kinder (79,61 % aller Geburten) blieben am Leben, darunter waren 22 Frühgeborene. die Frühgeburtenrate ist mit 21,66 % am höchsten. Die Frühgeburtensterblichkeit ist dagegen nicht erhöht (35,29 %).

	KBR Ø SFT Ø		Ø 1:4-1:1000		1:5-1:320(1x) 1:64-1:256000		N
Anzahl d.Frauen	207		215		151		573
Graviditäten gesamt	218	%	315	%	159	%	692
davon verlustig	122	55,96	190	60,32	77	48,42	389
Gesamtzahl d.Aborte	102	46,79	158	50,15	61	38,36	321
Partus incl.Frühgeborene	116	53,21	157	49,84	98	61,64	371
davon							
Totgeburten	6	5,17	12	7,64	4	4,08	22
bis zum 7.Tag p.p. +	1	0,86	5	3,18	2	2,04	8
Mißbildungen +	5	4,31	3	1,91	1	1,02	9
Frühgeborene +	8	6,90	12	7,64	9	9,18	29
Perinatale Mortalität	20	17,24	32	20,37	16	16,33	68
Lebende Kinder	96	82,76	125	79,61	82	83,67	303
Lebende Kinder im ges. Mat.		44		39,7		51,6	
davon							
Frühgeborene	10	10,42	22	17,60	7	8,54	39
Blutaustausch	2	2,08	1	0,80	1	1,22	4
Frühgeburten gesamt	18	15,51	34	21,66	16	16,32	68
Frühgeborenenmortalität	8	44,45	12	35,29	9	56,25	29
	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		

Tabelle I Die Auswertung der Schwangerschaftsanamnesen der 573 Frauen aus der Schwangerenberatung

K B R Ø S F T Ø			Ø 1:4-1:1000		1:5-1:320 (1x) 1:64-1:256000 (1x)		N
Gesamtzahl d. Graviditäten	207	%	215	%	151	%	573
davon verlustig	5	2,41	11	5,11	1	0,66	17
Aborte gesamt	2	0,97	2	0,93	0	0,00	4
Partus einschl. Frühgeburten	205	99,03	213	99,07	151	100,00	569
davon							
Totgeborene	1	0,49	2	0,93	0	0,00	3
bis zum 7.Tag +	1	0,49	1	0,47	0	0,00	2
Mißbildungen +	1	0,49	1	0,47	1	0,66	3
Frühgeborene +	0	0,00	5	2,34	0	0,00	5
perinatale Mortalität	3	1,47	9	4,21	1	0,66	13
Lebende Kinder	202	98,54	204	95,77	150	99,34	556
davon							
Frühgeborene	8	3,96	13	6,37	4	2,67	25
Hyperbil.u.Rh.Inkomp.	5	2,48	4	1,96	1	0,67	10
Mißbildungen	2	0,99	1	0,49	0	0,00	3
Toxoverdacht	0	0,00	0	0,00	1	0,67	1
Pyodermie	0	0,00	2	0,98	0	0,00	2
Frühgeborene gesamt	8	3,96	18	8,82	4	2,67	30
Frühgeborenenmortalität	0	0,00	5	27,78	0	0,00	5
	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		

Tabelle II Die Geburtenschicksale von 573 Frauen aus der Schwangerenfürsorge, bei denen die Sero-Teste auf Toxoplasmose angestellt waren.

In der Gruppe C finden sich die Frauen mit höher positiven SABIN-FELDMAN-Titern und positiver KBR. Man sollte eigentlich hier den höchsten Anteil an Störungen im Ausgang der Gravidität erwarten, weil es sich nach unserer schon früher gegebenen Definition um akute Toxoplasmainfektionen handelt, bei denen nach KRÄUBIG die Schwangerschaft in besonderem Maße gefährdet sein soll (15,16,17). Auffallenderweise stellten wir gerade das Gegenteil fest. Nur 38,36 % aller Graviditäten gingen als Abort aus gegenüber 50,15 % in der Gruppe B und 46,79 % in der Gruppe A. Auch die Totgeburten und die perinatale Martalität liegen mit 4,084 und 16,33 % niedriger. Allein die Frühgeborenensterblichkeit ist im Vergleich zu den Gruppen A und B erhöht. Wir haben die Aborthäufigkeit in den Gruppen B und C verglichen und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Vierfelder-Testes festgestellt, daß unsere Werte signifikant waren. Für $X^2 = 5,91$ ergab sich P größer als 0,02 und kleiner als 0,01. Die anderen Zahlen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Eine konnatale Toxoplasmose ist von unseren Frauen nicht anamnestisch angegeben worden.

In Tabelle II haben wir den Ausgang der zuletzt bei uns beobachteten Schwangerschaft bei denselben Frauen zusammengestellt. Wir haben das gleiche Schema wie in Tabelle I zu Grunde gelegt. In der Gruppe A sind von 207 Schwangerschaften 5 verlustig gegangen (2,41 %). Nur 2 (0,97 %) endeten mit einer Fehlgeburt. Eine Frau brachte ein totes Kind zur Welt. Die perinatale Mortalität liegt mit 1,47 % verhältnismäßig niedrig. Unter den 202 am Leben gebliebenen Kindern waren 8 frühgeborene (3,96 %), 2 Kinder (2,48 %) hatten Mißbildungen. Bei 5 Neugeborenen lag eine Hyperbilirubinämie vor.

In der Gruppe B gingen von 215 Schwangerschaften 11 verlustig (5,11 %); darunter fielen zwei Aborte, zwei Totgeburten und fünf verstorbene Frühgeborene. Die perinatale Mortalität lag bei 4,21 %. Sie ist höher als in den beiden anderen Gruppen, doch sind unsere Ergebnisse wegen des geringen Zahlenmaterials nicht signifikant. 18 Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt, davon verstarben 5. Die Frühgeborenensterblichkeit

beträgt 27,78 % und liegt in der Gruppe B höher als in den beiden anderen. Man sieht, daß auch in Tabelle II in der Gruppe B prozentual mehr Mißgeschicke vorgekommen sind.

In der Gruppe C, in der die Frauen mit höherem SFT und positiver KBR zusammengefaßt sind, findet man die wenigsten pathologischen Schwangerschaftsausgänge. Von 151 Graviditäten ging nur eine verlustig. Es handelte sich um ein mißgebildetes Kind, das post partum verstarb. Die perinatale Mortalität ist demnach mit 0,66 % sehr niedrig. Von den 150 lebenden Kindern kamen 4 als Frühgeburten zur Welt. Einmal bestand der Verdacht auf eine konnatale Toxoplasmose, der sich aber nicht bewahrheitete.

Es war bemerkenswert, daß nur vier Frauen insgesamt eine Fehlgeburt erlitten. Der erhebliche Unterschied zwischen den Abortzahlen aus Tabelle I und II wird klar, wenn man bedenkt, daß die meisten Frauen, die in Tabelle II zusammengefaßt sind, die Schwangerenberatung erst nach dem sechsten Schwangerschaftsmonat aufsuchten.

Bei 15 Frauen mit hohen Toxoplasmose-Sero-Titern haben wir wiederholt Kontrollen vornehmen lassen. Dreimal fanden wir einen Titeranstieg in beiden Testen, dreimal einen Abfall. Je viermal stieg der SF-Titer an, während die KBR abfiel und umgekehrt. Irgendwelche für Toxoplasmose sprechende Symptome konnten wir nicht feststellen. Alle Kinder blieben in dem von uns beobachteten Zeitraum klinisch unauffällig.

Da wir nicht sicher waren, daß die in den bisher besprochenen Tabellen angeführten Aborte sämtlich ungewollt waren, haben wir, um etwas über die Spontanaborte aussagen zu können, die Krankengeschichten von 2395 Frauen, die bei uns wegen einer Fehlgeburt gelegen haben, aus den Jahren 1959-1966 durchgesehen. Aus diesem Material haben wir 234 Frauen ausgewählt, bei denen wir nach Angabe des Kinderwunsches und nach zum Teil mehrfach vorausgegangenen Fehlgeburten annehmen konnten,

K B R	ø		ø		1:5-1:40		
S F T	ø		1:4-1:1000		1:64-1:16000		N
Gesamtzahl d.Frauen	88	%	103	%	43	%	234
Gesamtzahl d. Schwangerschaften	197	100,00	231	100,00	105	100,00	535
davon verlustig	149	75,63	189	81,81	81	77,14	419
Gesamtzahl d.Aborte	145	73,60	185	80,08	81	77,14	411
Frauen mit habituellem Abort	22	25,00	43	41,74	19	44,18	84
Frauen mit Parasitennachweis	2	1,38	5	2,70	5	6,17	12
Parasitennachweis gesamt	4	2,76	6	3,24	6	7,41	16
Gesamtzahl d.Partus	52	26,40	46	19,91	24	22,86	122
davon Frühgeborene	5	9,61	7	15,27	2	8,30	14
Frühgeborene +	2	40,00	4	57,14	0	0,00	6
Totgeborene	2	3,84	0	0,00	0	0,00	2
	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		

Tabelle III

234 Frauen, die wegen einer ungewollten Fehlgeburt in der Universitäts-Frauenklinik behandelt wurden, sind serologisch auf Toxoplasmose untersucht worden. Der Ausgang der einzelnen Schwangerschaften ist in Abhängigkeit von der Titerhöhe im SABIN-FELDMAN-Test und der KBR auf Toxoplasmose zusammengestellt worden.
103 Frauen (44,01 %) gelten als chronisch Infizierte, 43 (18,37 %) als akut Infizierte.

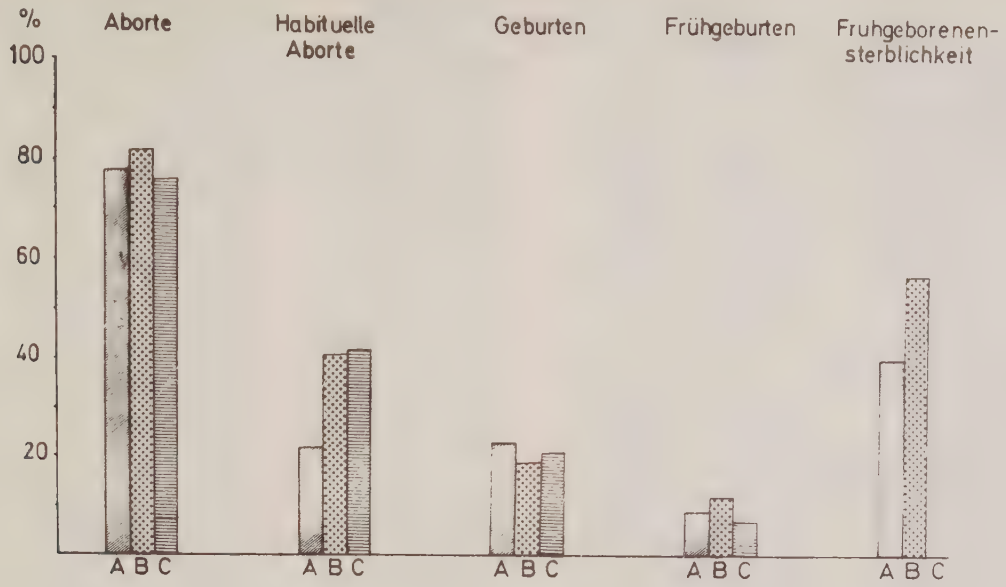


Abb. 4: Zusammenstellung der Schwangerschaftsausgänge von 234 Frauen mit Spontanaborten, die serologisch auf Toxoplasmose untersucht worden waren. Prozentuale Häufigkeit bei den einzelnen Gruppen. - Siehe auch Tabelle III .

daß es sich um ungewollte Aborte handelte. Bei diesen Frauen waren sämtlich die serologischen Reaktionen auf Toxoplasmose angestellt worden.

Wir haben das Material nach ähnlichen Gesichtspunkten wie früher ausgewertet. In der Tabelle III und Abbildung 4 sind sämtliche anamnestisch bekannten Geburten und Fehlgeburten einschließlich der bei uns zuletzt behandelten Fehlgeburten der 234 Frauen zusammengestellt.

In der Gruppe A sind 197 Schwangerschaften von 88 seronegativen Frauen zusammengefaßt. In 73,60 % aller Schwangerschaften kam es zu einem Abort. 25 % der Frauen hatten habituelle Aborte. Ein habitueller Abort liegt dann vor, wenn drei oder mehr als drei ungewollte Fehlgeburten aufeinander folgen. 26,40 % aller Schwangerschaften endeten als Partus. Darunter waren beinahe 10 % Frühgeborene und 3,84 % Totgeborene. Die Frühgeburtenmortalität betrug 40 %.

In der Gruppe B sind 231 Schwangerschaften von 103 chronisch toxoplasmoseinfizierter Frauen zusammengestellt. Hier kam es in 80,08 % aller Schwangerschaften zu einer Fehlgeburt. Bei 41,74 % der Frauen handelte es sich um habituelle Aborte. Nur 19,91 % aller Schwangerschaften endeten als Partus. Davon waren 15,27 % Frühgeborene. Die Frühgeborenensterblichkeit lag bei 57,14 %. Es fällt auf, daß in dieser Gruppe ebenso wie auch in den anderen Tabellen vermehrt Störungen im Ausgang der Schwangerschaft beobachtet wurden. Allerdings sind unsere Ergebnisse nicht signifikant.

In der Gruppe C, in der 105 Schwangerschaften von 43 Frauen zusammengestellt worden sind, kam es in 77,14 % aller Schwangerschaften zu einem Abort. Bei 44,18 % der Frauen lag ein habitueller Abort vor. Die Gesamtzahl der Geburten betrug 22,86 %. Davon waren 8,3 % Frühgeborene. Alle Kinder blieben am Leben.

25 mal wurde der histologische Parasitennachweis versucht. Er gelang uns bei 12 Frauen 16 mal. Davon waren 2 Frauen in der Gruppe A und je 5 in den Gruppen B und C. Wegen der niedrigen Zahlen sind keine signifikanten Unterschiede festzu-

stellen. 8 mal wurde der Nachweis aus dem Endometrium der Frauen, 5 mal aus der Placenta, 1 mal aus der fetalen Milz und 2 mal aus dem Fruchtwasser geführt. Auffallend ist, daß alle Tierversuche, die in einem Drittel der histologisch gelungenen Parasitennachweise durchgeführt wurden, negativ ausfielen.

Es sollen nun die in der ersten Gruppe vorgekommenen Fälle von Mißbildungen näher untersucht werden, da gerade bei ihnen die Toxoplasmose als ursächlicher Faktor zur Debatte stand.

Von 573 Frauen der ersten Gruppe brachten 6 mißgebildete Kinder zur Welt. Davon ist die Hälfte post partum verstorben. Ein Kind wurde als Anencephalus geboren, zwei verstarben an Herzmißbildungen. Unter den am Leben gebliebenen mißgebildeten Kindern hatte je eines Herzmißbildungen, ein anderes multiple Mißbildungen und ein drittes Augenmißbildungen. Die mütterlichen Toxoplasmose-Titer waren bei zwei Frauen 1 : 256 im SFT und 1 : 5 in der KBR positiv. Dreimal fielen beide negativ aus. Einmal betrug der SABIN-FELDMAN-Titer 1 : 1000 und die KBR 1 : 10. Eine Patientin hatte eine Rhesus-Inkompatibilität. Bei ihr wurden mehrmals während der Schwangerschaft SFT und KBR kontrolliert. Dabei fand sich ein Anstieg des SFT von 1 : 256 auf 1 : 1000 und der KBR von negativ auf 1 : 5.

Es folgen die Kasuistiken von Müttern, die mißgebildete Kinder zur Welt brachten.

1. S.M., 24 Jahre. Frau S. gebar 1964 ein Kind durch Kaiserschnitt, der wegen Übertragung durchgeführt werden mußte. 1965 erlitt die Pat. einen Abort Mens III. Sie wurde damals cürettiert. Im selben Jahr wurde sie wegen einer Extrauteringravidität operiert. Jetzt, am 2.11.67 kam es zur Geburt eines mißgebildeten Knaben mit einem Geburtsgewicht von 3190 g und einer SSL von 51 cm aus I.HHL. Es handelte sich bei der Mißbildung um eine Anophthalmie li., eine

leichte Mikrophthalmie re. mit angeborener zentraler Hornhauttrübung. Außerdem bestand eine linksseitige Orbitahypoplasie.
Bei den Eltern lag eine unverträgliche Blutgruppenkonstellation im Rhesus-System vor. Die Blutgruppe der Mutter war Brh, die des Vaters B Rh. Im mütterlichen Serum wurden irreguläre Antikörper bis zu einem Titer von 1 : 256 in Papain nachgewiesen. Der direkte Coombstest an den kindlichen Erythrocyten war positiv. Postpartal kam es zu einer Hyperbilirubinämie von 8,3 mg% im Serum am dritten Tag. Man entschloß sich zu einer Austauschtransfusion. Dennoch stieg im weiteren Verlauf das Serumbilirubin bis auf Werte von 19,7 mg % an. Die Normalisierung erfolgte durch Gaben von Humanalbumin. Toxoplasmose-, Rubeolen- oder Cytomegalieantikörper konnten im kindlichen Serum nicht nachgewiesen werden. Der mütterliche SABIN-FELDMAN-Test und die Komplementbindungsreaktion fielen negativ aus.

2. S.H., 29 Jahre. Bereits früher sei ein Kind wegen multipler Mißbildungen (u.a. Cor triloculare) kurz nach der Geburt verstorben. 1965 hat die Pat. eine Hilus-Tbc durchgemacht, die ausgeheilt ist. Am 19.1.68 wurde Frau S. von einem 2910 g schweren und 51 cm langen mißgebildeten Mädchen entbunden. Bei dem graublassen Neugeborenen, das sofort in die Universitäts-Kinderklinik verlegt wurde, war ein Systolikum über dem 2.-3. ICR zu auskultieren. Eine Thoraxaufnahme ergab eine Cardiomegalie mit beiderseitigem Zwerchfelltiefstand. Es fanden sich Zeichen einer Rechtsherzüberlastung. Die Art des Herzvitiums konnte nicht geklärt werden. Durch eine Digitalisierung kam es zu einer Kompensation des Herzens. Die Seroteste auf Toxoplasmose waren negativ. Auch im mütterlichen Blut konnten keine Toxoplasmaantikörper während der letzten Schwangerschaft nachgewiesen werden. Irreguläre Antikörper fanden sich ebenfalls nicht.

Drei Frauen brachten tote Kinder zur Welt. Unter ihnen war eine Diabetikerin. Die Todesursache blieb, abgesehen von dem Diabetikerkind, in zwei Fällen unbekannt. Ein Kind wies bereits bei der Geburt Mazerationen III.Grades auf und war mit

1000 g Geburtsgewicht deutlich untergewichtig. Die Seroteste auf Toxoplasmose bei den Müttern waren einmal im SFT und in der KBR negativ, bei den beiden anderen Frauen lag die SF-Titer bei 1 : 256, die KBR war negativ. Bemerkenswert erschien, daß eine Frau schon früher eine Totgeburt und zwei Kinder zur Welt gebracht hatte, die kurz nach der Geburt verstorben waren. Sie hatte außerdem eine Fehlgeburt im 5. Monat. Bei ihr war seit 10 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt. Pathologisch-anatomisch fanden sich bei dem letzten Kind keine Hinweise auf eine konnatale Toxoplasmose. Als Todesursache kann bei allen Kindern die Fetopathia diabetica angenommen werden.

30 Kinder (5,23 %) aus den Gruppen A, B und C der Tabelle II kamen als Frühgeborene zur Welt, 5 von ihnen verstarben. Die Todesursachen waren: 2 mal Colisepsis, 1 mal Mekoniumileus, 1 mal Lebensschwäche und ein Kind verstarb postoperativ. Die Frühgeborenensterblichkeit ist bei unseren Kindern mit 16,67 % nicht erhöht.

Unter den überlebenden Frühgeborenen trat bei dreien eine Hyperbilirubiämie auf. Ein Kind erkrankte an Scor, die übrigen blieben unauffällig. Die Verteilung der mütterlichen Sero-Reaktionen auf Toxoplasmose ergibt in der Mehrzanl niedrige bis mittlere Titer im SABIN-FELDMAN-Test und negative KBR. Während der klinischen Beobachtung sind bei keinem der Frühgeborenen Anzeichen einer Toxoplasmose festgestellt worden. Ein Parasitennachweis ist allerdings weder bei den Kindern noch bei ihren Eltern versucht worden.

Bei 25 Frauen mit habituellen Aborten wurde der mikroskopische Parasitennachweis angestellt. Er gelang uns bei 12 Frauen insgesamt 16 mal. Die Nachweise wurden von der Arbeitsgruppe WERNER im Robert-Koch-Institut Berlin angestellt. Sie wurden mit der Giemsa-Färbung nach Alkoholfixation vorgenommen.

Es folgen die Anamnesen von 5 Frauen, bei denen wir histologisch Toxoplasmapseudocysten feststellen konnten.

1. 720/61. Die jetzt 26-jährige Erstgravida gibt an, daß ihr Vater an Tuberkulose verstorben sei. Sie hat die üblichen Kinderkrankheiten durchgemacht. 1957 erlitt sie eine Fraktur des rechten Oberschenkels. Danach traten heftige Blutungen aus, so daß sie cürettiert werden mußte. Die Menarche trat mit 17 Jahren ein. Die Periode ist unregelmäßig, in letzter Zeit 5-6 Tage andauernd. Sie kommt mit einem fieberhaften Abort in unsere Klinik. Es wird ein Abortus incompletus febrilis Mens II/III diagnostiziert. Da Temperaturen bis 38° C bestehen und die Pat. außerdem stark blutet, wird sie unter Penicillinschutz cürettiert. Eine Kontrolle des SABIN-FELDMAN-Testes ergibt Titerwerte von 1 : 64, in der KBR 1 : 5. Die übrigen Sero-Reaktionen auf Lues und Listeriose waren negativ. Histologisch konnten Toxoplasmen im Zottenmesenchym nachgewiesen werden. Als Nebenbefund fanden wir eine Trichomonadenkolpitis und einen retroflektierten Uterus, der sich in Narkose in Streckstellung bringen ließ.

2. 3799/61. Die jetzt 24-jährige III.Gravida wird wegen Verdacht auf einen Abort stationär aufgenommen. Ihr Großvater habe an Diabetes mellitus gelitten. Sie selbst hatte als Kind Masern, Pertussis, Varizellen, Tonsillitiden und mit 12 Jahren eine Hilusdrüsen-Tbc durchgemacht, die aber verkapselt ist. Sonst sei sie nie krank gewesen.
Ihre Menarche trat mit 17 Jahren ein. Die Periode soll immer regelmäßig gewesen sein. Die Pat. hat 1957 zwei gesunde Kinder entbunden, 1959 ein 3340 schweres und 52 cm langes Mädchen. Während der jetzigen Schwangerschaft ist der SABIN-FELDMAN-Test mehrmals durchgeführt worden. Dabei fanden sich Werte von 1 : 64 bis 1 : 256. Nach der Schwangerschaft stieg der SFT auf 1 : 1000 an. Die KBR war in allen Fällen negativ.
Da die serologischen Schwangerschaftsreaktionen negativ waren, wurde die Diagnose missed Abortion gestellt. Nach Laminariaeinlagen kam es zur Ausstoßung eines Moleneies mit Knorpelanlagen. Es wurde anschließend cürettiert. Die histologische Auswertung des Abradates ergab Toxoplasmen in der Desidua basalis.

3. 4406/63. Die 29-jährige II.Para wird wegen Verdacht auf eine Fehlgeburt eingewiesen. Ihre Familienanamnese ist unauffällig. An Kinderkrankheiten hat sie Masern und Windpocken durchgemacht. Außer gelegentlichen Erkältungen sei sie nie ernstlich krank gewesen. Ihre Periode sei mit 14 Jahren eingetreten und bisher immer regelmäßig gewesen. 1960 brachte sie eine lebensunfähige Frühgeburt Mens VIII zur Welt. 1963 wurde sie von einem gesunden Mädchen aus 1.HHL entbunden. Das Geburtsgewicht betrug bei einer Länge von 50 cm 3300 g. 1961 und 1962 hatte sie je einen Abort. 1961 wurde als Abortursache eine Blasenmole diagnostiziert. Die Pat. wird jetzt wegen stärkerer Blutungen, die am gleichen Tag einsetzten, stationär aufgenommen. Es handelt sich um einen Abortus incompletus Mens II/III. Sie wird cürettiert. In dem Abrasionsmaterial finden sich zahlreiche Toxoplasmen im Endometrium. Der SABIN-FELDMAN-Titer ist im Venenblut 1 : 1000, die KBR 1 : 20. 1965 hat die Frau einen gesunden Jungen entbunden (3400g/51 cm). Der SABIN-FELDMAN-Titer lag bei 1 : 1000, die KBR bei 1 : 10. Bei dem Kind sind bisher keine Zeichen einer Toxoplasmose festgestellt worden.

4. 46/64. Dr.P.,E., 27 Jahre.
Der Vater der Pat. sei an Bronchialkrebs verstorben. Als Kind hatte sie Masern, Keuchhusten und Mumps. Sonst sei sie nie krank gewesen. Die Menarche trat mit 14 Jahren ein. Die Periode sei immer regelmäßig gewesen, alle vier Wochen vier bis sechs Tage lang. Sie habe bisweilen unter Dysmenorrhoen gelitten. 1958 habe sie einen normalgewichtigen Jungen entbunden, der gesund geblieben sei. Eine Fehlgeburt habe sie bisher noch nicht durchgemacht. Frau Dr. P. läßt sich jetzt zu uns wegen starker Blutungen bei Gravida M.II einweisen. Am 4.1.1964 kommt es zum Abort. Wir diagnostizieren einen Abortus incompletus Mens II/III. Die Histologie des Spontanabortes ergab ein wallnußgroßes, zottenarmes Ei mit einem lehmfarbenen Feten von 18 cm Schädelsteißlänge. Im Abradat des Endometrium lassen sich Pseudosysten nachweisen.
Die serologischen Untersuchungen auf Toxoplasmose verliefen

negativ. Die KBR auf Listeriose war ebenfalls negativ, desgleichen die Lues-Reaktionen. Histologisch stellten wir ein Molenei mit fibröser Degeneration der Zotten fest. Die Decidua befand sich in Rückbildung. Sie war teilweise nekrotisch.

5. 6/61. B., S., 34 Jahre.
Die Familienanamnese von Frau B. ist unauffällig. Sie selbst hat als Kind Masern, eine Pneumonie und Röteln durchgemacht. 1958 sein ein Fibrom aus der rechten Mamma entfernt worden. Ihre Periode sei mit 12 Jahren zum ersten Mal eingetreten, sie sei immer regelmäßig gewesen. 1954 habe sie eine Frühgeburt Mens VI/VII gehabt, die verstorben sei. 1955 und 1956 folgten je ein Abort Mens IV, 1959 eine Fehlgeburt Mens II. Es sei jedesmal eine Cürrettage durchgeführt worden.
Jetzt kommt die Pat. wegen anhaltender Schwangerschaftsblutungen Mens IV zu uns. Der drohende Abort kann trotz konservativer Therapie nicht mehr verhindert werden. Am 1.1.61 kommt es zum Abort. Es handelt sich um einen schon länger abgestorbenen Feten. Man findet nekrotisches Placentagewebe mit hämorrhagischer Infarzierung. Es wurde eine Cürrettage durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Abradates ergab das Vorliegen einer Terminalkolonie im Endometrium.
Die serologischen Teste auf Toxoplasmose waren positiv. Der SFT betrug 1 : 4000, die KBR 1 : 5. Die bei dem vorausgegangenen Abort vorgenommenen Seroteste auf Toxoplasmose fielen negativ aus.

III. Diskussion

Über die Bedeutung der Toxoplasmose für den Ausgang der Schwangerschaft werden von den verschiedenen Seiten sehr unterschiedliche Ansichten vertreten. Nach SABINs alter Vorstellung, der sich auch THALHAMMER, HELLBRÜGGE und KRÄUBIG anschließen, kann nur eine unmittelbar in der Schwangerschaft erfolgende Erstinfektion der heranwachsenden Frucht und zwar vornehmlich in der zweiten Schwangerschaftshälfte gefährlich werden. Die Übertragung der Parasiten komme über eine Parasitämie auf dem Blutweg zustande. Es kann im wesentlichen nur zu einer Schädigung des Kindes in der zweiten Graviditätshälfte kommen. Daraus resultiert eine Fetopathie. Eine einmal infizierte Frau hätte für weitere Schwangerschaften nichts mehr zu befürchten (32,32).
Demgegenüber sind in neuerer Zeit Untersuchungen von WERNER, THOMASCHECK u.a. (34,37,40,35) angestellt worden, die den Schluß zulassen, daß die alte Ansicht SABINs nicht unwidersprochen Gültigkeit hat. Vor allem WERNER (37) konnte an Hand von Tierversuchen nachweisen, daß auch Frauen, die vor der Schwangerschaft infiziert wurden, durch Toxoplasmone gefährdet sind. Bei den symptomlosen, latenten Fällen, in denen sich die Parasiten in Zysten im Uterus eingenistet haben, kann, wie schon vorher beschrieben, zu jedem Zeitpunkt eine Schädigung der Frucht eintreten. Die genannten Autoren sind der Meinung, daß viele ungeklärte Aborte, Tot- und Frühgeburten durch Toxoplasmose verursacht sind.
HOFFBAUER, GENZ, KONOVALOVA und TOBOLSKAYA (6,14,4) glauben, daß auch die Toxoplasmose bei der Auslösung von Mißbildungen eine Rolle spiele. HOFFBAUER, SCHMIDTKE, STOLJKOVIC, LANGER und auch GENZ haben mehrere Fälle von mißgebildeten Kindern beschrieben, bei denen sie zum Teil auch den Parasitennachweis führen konnten (6,7,31,4). ESZBACH und RÖSE (3) halten das Zusammentreffen von konnataler Toxoplasmose mit Mißbildungen für ein Zufallsgeschehen. Nach ihrer Ansicht müßten durch eine sogenannte Endometritis toxoplasmotica, die von

den genannten Autoren als Materia peccans angesehen wird, Störungen der Placentation eintreten. Diese müßten den Keimling bereits im Stadium der Blastogenese schädigen können. Demnach sollte man viel häufiger Zyklopien, Sirenen oder Phokomelien sehen, als das in Wirklichkeit der Fall ist (3). Wir haben unter den sechs mißgebildeten Kindern, die in der Tabelle II enthalten sind, keinen Anhalt für eine Toxoplasmose gefunden. Drei Kinder sind kurze Zeit post partum verstorben, davon ein Kind mit Anencephalus, die anderen beiden mit Herzfehlern. Unter den überlebenden Kindern hatte eines multiple Augenmißbildungen. Bei seiner Mutter bestand eine Rhesus-Inkompatibilität, die wir in unserer Klinik feststellen konnten.

Die klinische Diagnose einer Toxoplasmose kann sich nach KABELITZ (11) nur selten auf den direkten Erregernachweis stützen. Deshalb sind wir im wesentlichen auf die serologischen Untersuchungen zum Nachweis von Toxoplasmaantikörpern angewiesen. Von den eingangs angegebenen Verfahren sind nach allgemeiner Auffassung der SABIN-FELDMAN-Test und die KBR auf Toxoplasmose am meisten spezifisch. Nach KABELITZ haben die serologischen Teste auf Toxoplasmose, insbesondere der SABIN-FELDMAN-Test, im positiven Falle die gleiche diagnostische Beweiskraft wie der gelungene Erregernachweis. Schwierigkeiten für die Diagnose ergeben sich aus dem hohen Durchseuchungsgrad, der nach Angaben KRÄUBIGs bis zu 60 % beträgt (16).
Nach einer mündlichen Mitteilung WERNERs sollen in Berlin im Jahre 1968 etwa 90 % aller auf Toxoplasmose serologisch untersuchter Blutspender positive SABIN-FELDMAN-Teste aufweisen, ohne krank zu sein.
Ein negativer SABIN-FELDMAN-Test spricht nicht hundertprozentig gegen eine Infektion. Es sind von THOMASCHECK (34), LANGER (22) und JUSTUS (9) andere Fälle beschrieben worden, bei denen trotz negativer serologischer Ergebnisse der Parasitennachweis gelungen ist.

Bei der Durchsicht unserer Tabellen, in denen jedesmal der Ausgang der beschriebenen Schwangerschaft bei den Frauen nach der Höhe der Titerwerte im SABIN-FELDMAN-Test und in der KBR auf Toxoplasmose eingetragen ist, fällt auf, daß in den drei Gruppen mit negativen, hohen und mittleren Titern verschieden häufig unglückliche Ausgänge der Schwangerschaft vorkommen. In der Tabelle II treten diese prozentual am häufigsten bei den Frauen mit einer chronischen Toxoplasmoseinfektion auf. Von einer chronischen Toxoplasmoseinfektion kann man dann sprechen, wenn serologisch im SABIN-FELDMAN-Test mittlere Titer, in der KBR dagegen negative vorliegen.
5,11 % aller Schwangerschaften gingen in der Gruppe B verloren. Demgegenüber waren es in der Gruppe C nur 0,664 und in der Gruppe A 2,41 %. Die Gruppe C enthält die akut mit Toxoplasmen infizierten Frauen. Diese weisen höhere Titer im SABIN-FELDMAN-Test und eine positive KBR auf. Die Gruppe B war zahlenmäßig am häufigsten vertreten. Die perinatale Mortalität ist in dieser Gruppe mit 4,21 % gegenüber den anderen erhöht. Dasselbe gilt auch für die Frühgeborenenrate und die Frühgeborenenmortalität. Unsere Ergebnisse sind allerdings nicht signifikant.

Wenn man von der SABINschen Theorie ausgeht, daß vor allem eine akut in der Schwangerschaft erworbene Infektion eine Schädigung des Feten bewirken kann, müßte man in der Gruppe C eine Häufung von unglücklichen Schwangerschaftsausgängen erwarten. Wie schon erwähnt, liegen nach PIEKARSKI und KRÄUBIG bei einer akuten Toxoplasmainfektion höhere SABIN-FELDMAN-Titer und eine positive KBR vor (15,16,17,26,27). Die wenigsten unserer Frauen zeigen diese Konstellation.
Wir haben, wie es von KABELITZ (11), KRÄUBIG (15,16) und PIEKARSKI (27) gefordert wird, bei Frauen mit hohen Titern im SABIN-FELDMAN-Test Titerkontrollen durchgeführt. Wir glaubten, mit einem eventuellen Titeranstieg mit noch grösserer Sicherheit eine akute Toxoplasmose nachweisen zu können. Bei diesen Frauen müßte nun in erhöhtem Maße eine Gefährdung der Schwangerschaft bestehen. Gerade das Gegenteil ist bei unserer Auswertung in Tabelle II festzustellen. Die Frauen

mit Titersteigerungen gebaren sämtlich gesunde, klinisch unauffällige Kinder, über deren weiteres Schicksal wir allerdings nichts wissen.

Eine Diskrepanz besteht zwischen den uns bekannten anamestischen Angaben und den bei uns festgestellten Tatsachen. Wesentlich häufiger zeigen sich in den Anamnesen pathologische Schwangerschaftsausgänge. Auffallend hoch ist der Anteil der Aborte, der in der Gruppe der chronisch Infizierten bis zu 50 % aller Schwangerschaften ausmacht. Auch in den anderen Gruppen ist er mit 38,36 % und 46,79 % noch relativ hoch.

Tabelle I.

Wie schon erwähnt, handelt es sich bei unseren Frauen um ein selektiertes Material. Das wird besonders an der hohen Rate der perinatalen Mortalität deutlich. Diese ist fast um das Acht-fache der Norm erhöht. Die Unterschiede zwischen den Tabellen I und II ließen sich damit erklären, daß wir in Tabelle I mehrere Schwangerschaften, in Tabelle II dagegen nur eine erfaßten.

Trotz festgestellter positiver SABIN-FELDMAN-Teste, die nach KABELITZ für eine Infektion in der Schwangerschaft sprechen, wurden bei keiner Frau klinische Symptome einer Toxoplasmose weder in der jetzigen noch in früheren Schwangerschaften gesehen. Während des klinischen Aufenthaltes fand sich auch kein Anhalt für eine konnatal erworbene Toxoplasmose.

Nach THALHAMMER können aber noch Jahre nach der Geburt Symptome einer konnatalen Toxoplasmose auftreten, die sich in allgemeiner Unlust, geistiger Retardierung und Krampfbereitschaft zeigen (32,33).

Dies ließe sich nur durch Nachuntersuchungen während der ersten Lebensjahre feststellen. Bisher ist das jedoch nicht erfolgt. Unsere Aussage erstreckt sich deshalb nur auf die ersten Lebenstage nach der Geburt. Somit können wir die von KRÄUBIG (15,16), THALHAMMER (33) und anderen (5) aufgestellte These, nur eine akut in der Schwangerschaft erworbene Toxoplasmainfektion könne der Frucht gefährlich werden, nicht widerlegen.

Dazu müßten erst regelmäßige Nachuntersuchungen bei den Kindern vorgenommen werden.

In der Tabelle III
sind die Geburten und Aborte von 234 Frauen in einer ähnlichen Weise wie in Tabelle I und II geordnet. Auch hier ist wieder die Gruppe mit den chronisch Infizierten am häufigsten vertreten. Höhere, für eine akute Infektion sprechende Titer wurden seltener gesehen. Auch Frauen mit habituellen Aborten sind in der Gruppe B häufiger als in den anderen vertreten. Bei 12 Frauen gelang uns der histologische Parasitennachweis. Er wurde achtmal aus dem Endometrium des Geschabsels, fünfmal aus der Placenta, dagegen nur einmal aus der kindlichen Milz geführt. Dies würde für die von WERNER, LANGER und der Berliner Gruppe vertretene Ansicht sprechen, daß Toxoplasmen, um einen Abort auszulösen, nicht auf den Feten überzugehen brauchen. Sie können allein durch örtliche Deciduanekrosen eine Störung der Placentation und so einen Abort auslösen.
Histologisch findet man in diesen Fällen eine Endometritis toxoplasmotica, die wie eine unspezifische Entzündung aussieht. Von uns ist aber eine solche, von LANGER (20,22), THOMASCHECK (34) u.a. beschriebene Veränderung nicht gesehen worden.

Es ist auffällig, daß es uns nicht geglückt ist, Toxoplasmen im Tierversuch nachzuweisen. Das würde entweder dafür sprechen, daß die bei unseren Fällen gesehenen Toxoplasmen wenig virulent gewesen sind, oder daß es sich bei den von uns als Toxoplasmen angesehenen Gebilden um etwas anderes gehandelt hat. Es wäre dann unwahrscheinlich, daß diese Fehlgeburten durch Toxoplasmen verursacht worden sind. Allerdings ist von LANGER (22) und anderen darauf hingewiesen worden, daß Toxoplasmen unter der Wirkung von Antikörpern ihre Gestalt ändern können, so daß es schwierig ist, sie zu erkennen. Nach neueren Untersuchungen von EGGER und WERNER können unter gewissen Bedingungen Parasiten, die auf Mäuse überimpft werden, nicht angehen. Dies hängt einerseits von der Virulenz und andererseits von der Menge der überimpften Parasiten ab (39).

IV. Zusammenfassung

Es wird die Pathologie der Toxoplasmose besprochen, wobei man zu dem Schluß gelangt, daß noch viele Unklarheiten bestehen, insbesondere in bezug auf die Aussagekraft der in der Diagnostik verwendeten Sero-Reaktionen.
Unter diesem Aspekt werden folgende Untersuchungen angestellt:

1. Die Anamnesen, Schwangerschaftsverlauf und Geburten von 573 Frauen aus der Schwangerenberatung der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg, bei denen die Sero-Reaktionen auf Toxoplasmose durchgeführt worden waren, wurden ausgewertet. Die Kinder dieser Frauen schienen auf Grund von gehäuften Fehl-, Früh-, Totgeburten in der Anamnese oder infolge eines Tierkontaktes toxoplasmosegefährdet.

2. wurden Aborte und Anamnesen von 234 Frauen, die wegen einer oder mehrerer ungewollter Fehlgeburten in unserer Klinik lagen, nach der Höhe der Toxoplasmose-Sero-Titer zusammengestellt.
Wir haben unseren Frauen zum Vergleich 751 gesunde Blutspender gegenübergestellt, bei denen die Seroteste auf Toxoplasmose durchgeführt worden waren. Es fanden sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der negativen, mittleren und hohen Titer.
Bei den Frauen mit negativer KBR und positivem SABIN-FELDMAN-Test bis zu 1 : 1000 kam es vermehrt zu Störungen im Ausgang der Schwangerschaft in Form von Fehl-, Früh- oder Totgeburten. Mit Einschränkung kann man diese Frauen zu den chronisch toxoplasmose-Infizierten rechnen. Demgegenüber sind bei Frauen mit negativen Sero-Reaktionen und bei denen mit stärker positiver KBR und SABIN-FELDMAN-Test weniger häufig Mißgeschicke beobachtet worden.

Ein Vergleich der anamnestisch ermittelten Abortziffern der Gruppen B und C des 1. Kollektivs zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den chronisch und den akut infizierten Frauen.
Eine mütterliche oder konnatale Toxoplasmose ist zumindest während der perinatalen Phase nicht bekannt geworden.

Unter den 234 abortierenden Frauen sind wieder die chronisch infizierten zahlenmäßig am stärksten vertreten. Jedoch liegen hier keine signifikanten Unterschiede vor. Bei 12 dieser Frauen von 25, bei denen der Erregernachweis versucht wurde, konnte der histologische Parasitennachweis geführt werden. Von diesen hatten zwei negative Sero-Reaktionen. Das weist auf den beschränkten Aussagewert der Sero-Teste auf Toxoplasmose hin, wobei die hohe Durchseuchung der Bevölkerung noch zu berücksichtigen ist.

Zur definitiven Abklärung der Bedeutung der positiven Sero-Reaktionen in der Schwangerschaft müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Kinder während der ersten drei bis fünf Lebensjahre durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

1) Boch, J.: Toxoplasmainfektion und Toxoplasmose bei Haustieren, in: Toxoplasmose von Kräubig und Kirchhoff, S.69, Georg Thieme Verlag 1966

2) Dallenbach, F. und G. Piekarski: Über den Nachweis von Toxoplasma gondii im Gewebe mit Hilfe fluorescierender Antikörper, Virchows Arch. path. Anat. 333,607 (1960)

3) Eszbach, H. und I. Röse: Zur Morphologie der Toxoplasmose, in: Kirchhoff und Kräubig: Toxoplasmose, S.10-19

4) Genz: Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose, Thieme, Stuttgart 1960

5) Hellbrügge, Th.: Bemerkungen zum Vortrag "Toxoplasmose in geburtshilflicher Sicht" von Langer, Arch. Gyn. 202 (1965), 112-115

6) Hoffbauer, H. und L. Schmidtke: Über den Nachweis von Toxoplasmen im Fruchtwasser, Z. Geburtsh. und Gynäkologie 160, 298-301 (1963)

7) Hoffbauer, H., E. Struck, H. Voss und H. Werner: Nachweis von Toxoplasmen im Menstrualblut mit Hilfe der Immunfluoreszenztechnik, MMW N 17, S.969-976

8) Isbruch, Fr.: Beiträge zum Problem der Toxoplasmose, Ber. Bd.80, S.66

9) Justus: Konnatale Toxoplasmose mit Dermatitis calcificans toxoplasmotica und Tetanie der Mutter, DMW 1968 8, S.349-352

10) Kabelitz, H.J.: Abdominelle Symptome bei postnataler erworbener Toxoplasmose, DMW 84, 1379-84 (1959)

11) Kabelitz, H.J.: Klinik der erworbenen Toxoplasmose, in: Toxoplasmose von Ki. u. Kr., S.78-100

12) Kinnball, Anne: Studies on Toxoplasmosis, Ber. Nd.71, 252

13) Körting, J.: Untersuchungen zur Verbreitung der Toxoplasmose, Ber. Bd.91, S.283

14) Konovalova, S.I. und L.V. Tobolskaya: The influence of toxoplasmosis carrier state on the course of pregnancy and intrauterinefetus, Ber. Bd.87, S.306

15) Kräubig, H.: Kritische Stellungnahme des Geburtshelfers zur konnatalen Toxoplasmose, Ber. Geburtsh. und Gynäkologie Bd.71, S.143

16) Kräubig, H.: Präventive Behandlung der konnatalen Toxoplasmose, in: Toxoplasmose 1966, Ki. u. Kr., S.104-109

17) Kräubig, H.: Erste praktische Erfahrungen mit der Prophylaxe der konnatalen Toxoplasmose, Med.Klinik 34, 1361-1364 (1965)

18) Kruschwitz, S.: Therapeutische Konsequenzen gezogen aus dem Krankengut der zwischen 1958 und 1962 angefallenen Toxoplasmosefälle an der Universitäts-Frauenklinik Greifswald (Geburtsh. und Frauenh. 25 1965, 924-934)

19) Kunert, H. und H. Werner: Zur Frage der Übertragung von Toxoplasmagondii auf den Menschen durch Hühnereier, Ber. Bd.83, S.273

20) Langer, H.: Intrauterine Toxoplasmainfektion, Ber. Bd.85, S.147

21) Langer, H.: Nachweis von Toxoplasmen bei Aborten und Frühgeburten

22) Langer, H.: Die Bedeutung der latenten mütterlichen Toxoplasmainfektion für die Gestation, in:Toxoplasmose von Ki. u. Kr., S.123-137

23) Lax, H.: Neues aus der Frauenheilkunde (Toxoplasmose und Schwangerschaft), Dtsch. med. J. 22, 741-44 (1964)

24) Ludvik, J.: Morphology of toxoplasma gondii in electronmicroscope, Acta Soc. Zool. Bogem. 22 (1958), 130

25) Nikolaev, N. und G. Saev: On Toxoplasmosis on obstetrics, Akus Ginek 3 Nr.6, 53-58, Ber. Bd.71, S.50

26) Piekarski, G.: Zur Deutung immunbiologischer Methoden bei der Toxoplasmose, in: Toxoplasmose von Ki. u. Kr.

27) Piekarski, H.: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose, in: Toxoplasmose von Ki. u. Kr.

28) Piekarski, G. und H. Werner: Zur Morphologie des Erregers der Toxoplasmose, in: Toxoplasmose von Ki. u. Kr., S.25-31

29) Rohmer, A. e. J.P. Simon: Etat actual du Traitement curativ et prophylactique de la toxoplasmose, Ber. Bd.72, S.304

30) Sabin, A.B., H. Eichwald, H.A. Feldman und L. Jacobs: Present Status of clinical manifestations of Toxoplasmosis in man. Indications and provisions for routine serologic diagnosis, J. Amer. med. Ass. 150 (1952), 1063-1069

31) Skulj, V, Stoiljkovic: Toxoplasmose in der Geburtshilfe, Ber. Bd.74, S.175

32) Thalhammer, O.: Toxoplasmose (aus dem Handbuch der Kinderheilkunde, Bd.5, S.957-979)

33) Thalhammer, O.: Klinik, Therapie und serologische Diagnostik der Toxoplasmose, Ber. Br.84, S.26

34) Thomascheck, G.: Toxoplasmainfektion und Schwangerschaft. Ursache und möglicher Zeitpunkt einer Keimschädigung, Arch. Gyn. 35, 202, S.93

35) Thomascheck, G.: Zur Frage der morphologischen Diagnostik der embryopathia toxoplasmostica, Ber. Bd.82, S.142

36) Weinmann, D.: Toxoplasma and Abortion afield of further investigation, Ber. Bd.74, S.75

37) Werner, H.: Experimentelle Untersuchungen über den intrauterinen Infektionsweg von Toxoplasmen, in: Toxoplasmose von Ki. u. Kr.

38) Werner, H.: Persönliche Mitteilung: Verteilung der Seroreaktionen auf Toxoplasmose bei 751 Blutspendern aus dem Robert-Koch-Institut

39) Werner, H. und I. Egger: Zbl. Bakt. I Orig., 208 (1968), 132

40) Werner, H., G. Thomascheck und L. Schmidtke: Toxoplasmainfektion und Schwangerschaft, Ber. Bd.82, S.143

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Hoffbauer für Themenstellung und freundliche Überwachung der Arbeit und Herrn Dr. Werner vom Robert-Koch-Institut Berlin für wertvolle Ratschläge und Hinweise recht herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 16.2.1943 wurde ich als der Sohn des damaligen Regierungsrates Gerhard Buchholtz und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr.med. Hildegard Buchholtz geb.Jähnichen geboren. Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich ab 1953 das Evangelische Gymnasium in Berlin-Grunewald, das jetzt Evangelisches Gymnasium zum Grauen Kloster heißt, und bestand dort Ostern 1962 das Abitur. Anschließend begann ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich im November 1964 mein Physikum und im April 1968 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Während des klinischen Studiums erhielt ich von Herrn Professor Hoffbauer das Thema der vorliegenden Doktorarbeit, die im Oktober 1969 abgeschlossen war.
Nach dem Staatsexamen begann ich meine Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Kreuzberg in der Inneren Abteilung, leistete meine chirurgische Pflichtassistentenzeit am St. Hildegard-Krankenhaus ab und arbeitete dann am Klinikum Steglitz im Institut für Klinische Chemie und in der Urologischen Poliklinik.